Année 1973 N°

ACADÉMIE DE PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'État)

par

BRISSAUD épouse FRANÇOIS Françoise, Cécile, Marie

née le 16 Novembre 1948 à Alger (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le 1973

A PROPOS DE TROIS CAS DE SURINFECTION ASPERGILLAIRE AIGUE DE CAVITÉS TUBERCULEUSES DÉTERGÉES

Président : M. KREIS, Professeur

Année 1973 N°

ACADÉMIE DE PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'État)

par

BRISSAUD épouse FRANÇOIS Françoise, Cécile, Marie

née le 16 Novembre 1948 à Alger (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le 1973

A PROPOS DE TROIS CAS DE SURINFECTION ASPERGILLAIRE AIGUE DE CAVITÉS TUBERCULEUSES DÉTERGÉES

Président : M. KREIS, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON MARI, pour sa patience et ses encouragements

A MA FILLE

A MES PARENTS
pour leur aide et leur compréhension tout au long de mes études

A MES BEAUX-PARENTS
pour la confiance qu'ils m'ont accordée

A MA SOEUR ET MES AMIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543920_0022

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHADOURNE

qui m'a inspiré ce travail,

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR PARENT,

A MONSIEUR LE DOCTEUR IOANNOU,

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUCHET-SUCHAUX,

ET A MONSIEUR LE DOCTEUR AUBRIOT

qui m'ont aidé dans son élaboration.

A MES MAITRES :

Monsieur le Professeur LAROCHE
Monsieur le Professeur DEROT
Monsieur le Professeur BRICAIRE
Monsieur le Professeur LEGER
Monsieur le Professeur AUSSANAIRE
Monsieur le Professeur DELBARRE
Monsieur le Professeur KREIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR B. KREIS

qui a bien voulu me faire l'honneur de présider cette thèse.

I N T R O D U C T I O N

Nous voulons par ce travail rapporter trois observations de malades du Centre Médico-chirurgical de Pneumologie de CHEVILLY-LARUE.

Ces malades ont présenté, dans le courant de la même année, une surinfection aspergillaire de cavités tuberculeuses détergées, de symptomatologie atypique mais commune qui a retenu l'attention des médecins de ce sanatorium.

Cette étude ne reprend pas les travaux de DUCROCQ dans sa thèse très interessante " Les Aspergilloses pulmonaires atypiques ou soi-disant telles" (Paris 1967), qui ne prétendait d'ailleurs pas être une énumération exhaustive, mais vient s'y ajouter.

Voici quel sera le plan de notre travail:

- Dans un premier temps, rappel de l'historique des Aspergilloses, puis de la description classique de la maladie.
- Puis, exposé des trois observations faites à CHEVILLY-LARUE et de trois cas similaires relevés dans la littérature.
- Nous étudierons ensuite les caractères particuliers cliniques et radiologiques de ces formes aiguës et les problèmes que posent leur diagnostic et leur traitement.

H I S T O R I Q U E
D E S A S P E R G I L L O S E S

- En 1729, MICHELI décrit et nomme l'Aspergillus pour la première fois.

- MEYER, en 1815, et par la suite GEYGER, HENSIGUER, DELONCHAMPS et ROBINE observent des pneumopathies à Aspergillus chez les oiseaux.

- Le premier cas de pneumopathie humaine est décrit en 1847 par SLUYTER.

- Au cours d'autopsies, entre 1860 et 1890, FRIEDREICH et FURBINGER découvrent l'Aspergillus dans des cavernes tuberculeuses, et CONHEIN dans les alvéoles pulmonaires d'un homme décédé d'infarctus pulmonaire.

- En 1890, DIEULAFOY, CHANTEMESSE et WIDAL portent le diagnostic clinique chez les gaveurs de pigeons. Ils décrivent une maladie chronique hémoptoïsante, d'allure pseudo-tuberculeuse, son agent pathogène et son mode de transmission.

- RENON, dans sa thèse en 1893 et ses travaux ultérieurs, précise l'existence d'Aspergilloses primitives et secondaires et décrit la bronchite aspergillaire muco-membraneuse asthmatiforme.

- KINDBERG, PARATT et NUTTER publient en 1936 l'observation d'une Aspergillose pulmonaire primitive ayant l'allure d'un cancer.

- DEVE décrit en 1938 le Mégamycétome intrabronchique.

- O. MONOD, PESLE et LABAGUERIS rapportent à leur tour cinq observations comparables (Mégamycétome intrabronchique) et proposent le nom de "Aspergillome bronchectasiant primitif" en 1950.

- En 1952, BREA, SANTAS et ROGER, puis HINSON, MOON et PLUMMER s'opposent à cette conception en affirmant que l'Aspergillose se développe le plus souvent dans une cavité préformée. C'est l'Aspergillose secondaire intracavitaire.

- LE NOUENE, en 1956, rapporte un cas d'Aspergilloses multiples.

- En 1957, un cas d'Aspergillose aiguë purement pulmonaire intra-alvéolaire primitive est rapporté par BARIETY, POULET, MONOD et DE BRUX.

- En 1961, HERTZOG et ses collaborateurs publient vingt et une observations d'Aspergillomes broncho-pulmonaires dont la plupart sont secondaires à des tuberculoses, des silicoses et des kystes aériens.

- En 1959, la découverte par PEPYS et ses collaborateurs de la présence d'anticorps précipitant dans le sérum de treize malades dont les expectorations contenaient de l'Aspergillus Fumigatus a permis le diagnostic biologique de l'affection.

- A Paris, depuis 1961, DROUHET, SEGRETAIN et leurs collaborateurs mettent en évidence des anticorps spécifiques par diffusion en gélose, tandis que GERNEZ-RIEUX, VOISIN, BIGUET, CAPRON et TRAN VAN KY, à Lille, utilisent l'immuno-électrophorèse.

Comme le souligne DUCROCQ dans sa thèse, Paris 1967, "Les Aspergilloses pulmonaires atypiques ou soi-disant telles", les travaux des écoles lilloise, parisienne et anglaise portant sur la mise au point du diagnostic biologique de la maladie présentent un intérêt capital dans les cas atypiques.

Actuellement, la plupart des auteurs s'accordent à penser que l'Aspergillome broncho-pulmonaire est le plus souvent secondaire, développé dans des cavités préexistantes et soulignent le rôle favorisant joué par les antibiothérapies prolongées et multiples dans le développement du champignon.

Notre travail portera sur l'étude d'Aspergillosès broncho-pulmonaires développées dans les cavités tuberculeuses détergées, atypiques par leur manifestation aiguë.

D E S C R I P T I O N C L A S S I Q U E
A C T U E L L E

L'ASPERGILLOME

- Description anatomo-pathologique:

Il s'agit d'une masse arrondie stratifiée de façon concentrique, constituée par l'enchevêtrement de filaments mycéliens, masse libre dans une cavité.

- Il existe trois formes cliniques.

1- L'Aspergillome primitif ou bronchectasiant se développe dans une cavité bronchique d'un sujet sans antécédents respiratoires.

2- L'Aspergillome pulmonaire secondaire se développe dans des cavités préexistantes séquelles de tuberculose ou de pneumoconiose le plus souvent, d'abcès à pyogènes ou de bronchectasies, ou même de kystes bronchogéniques. La cavité parasitée est le plus souvent haut située, drainée par une bronche, détergée par les antibiotiques, qui favorisent ainsi l'apparition de l'Aspergillome.

3- L'Aspergillome pleural , plus rare, est toujours secondaire. Il se développe dans une cavité pleurale en communication avec l'arbre bronchique, séquelle d'une pleurésie ou d'une intervention chirurgicale.

- Les circonstances de découverte sont en général:

. l'apparition ou la réapparition d'hémoptysies récidivantes.

. les modifications de l'aspect radiologique:

a) image en grelot, la plus classique et la plus fréquente: image arrondie, homogène, régulière, surmontée d'un croissant clair à rechercher sur les tomographies.

b) ou image en bille, en serpentin, ou d'aspect tumoral.

c) simple épaississement des parois de la cavité.

. une expectoration muco-purulente révèle classiquement un champignon mort.

Le diagnostic d'Aspergillome porté sur l'association
- d'hémoptysies récidivantes,
- d'image en grelot,
- de la négativité des bacilloscopies,

doit être confirmé par les examens biologiques.

On a déjà décrit trois formes rares d'Aspergillose pulmonaire.

L'ASTHME ASPERGILLAIRE

L' asthme aspergillaire est la manifestation de l'allergie pour Aspergillus Fumigatus.

Le diagnostic est posé devant l'association:
- existence de précipitines sériques,
- test d'inhalation bronchique à l'extrait d'Aspergillus Fumigatus, positif,
- désensibilisation spécifique à partir de la souche isolée du malade lui-même.

LA BRONCHITE ASPERGILLAIRE MUCO-MEMBRANEUSE

La bronchite aspergillaire muco-membraneuse correspond au développement du champignon dans les grosses bronches, sans effraction de

la muqueuse. Elle peut se révéler de façon brutale, avec expectoration muco-purulente et opacité segmentaire à la radio.

Le diagnostic est fondé sur:
- l'examen mycologique de l'expectoration,
- la bronchoscopie,
- l'existence de précipitines sériques.

LES ASPERGILLOSES PULMONAIRES DIFFUSES

Le champignon se développe sur la paroi alvéolaire et l'artère. Il y a donc envahissement du parenchyme, ce qui est la particularité de cette forme.

Ces formes sont très graves; elles sont presque toujours secondaires à une affection grave nécessitant une antibiothérapie ou une corticothérapie importante, ou un traitement immuno-dépresseur.

Elles se révèlent par une atteinte de l'état général, une hyperthermie et une expectoration muco-purulente.

A la radio, il peut y avoir des images de condensation segmentaire ou lobaire, ou des images floconneuses multiples.

La vitesse de sédimentation est élevée, avec hyperleucocytose.

O B S E R V A T I O N D U T. N° I

Madame DUT. est née le 11 Novembre 1906.

Découverte, en Mai 1967, d'une tuberculose bilatérale bacillifère négligée pendant dix-huit mois environ.

La malade est hospitalisée du 15 Mai au 8 Novembre 1967 dans le service du Professeur SORS à l'hôpital de la Salpétrière.

Les bacilles sont alors sensibles à tous les antibiotiques sauf à l'ETHIONAMIDE.

Le traitement, associant ACTH, INH, STREPTOMYCINE, PAS et TRECATOR, apporte en six mois une amélioration des signes généraux et fonctionnels.

La malade entre au Sanatorium de Chevilly-Larue le 8 Novembre 1967:

- état général médiocre,
- expectoration hémoptoïque,
- état radiologique:

Le lobe supérieur du poumon droit est le siège de condensation excavée dans son segment dorsal et son segment ventral.

L'hémithorax gauche est rétracté et le poumon, apparemment détruit, est occupé par de vastes cavités.

- Absence de bacilles tuberculeux à la culture des produits d'expectoration.

- La recherche de précipitines anti-Aspergillus est négative au mois de Décembre 1967 à l'Institut Pasteur de Paris et de Lille.

Le traitement qui comportait à l'entrée INH, TRECATOR et ETHAMBUTOL a dû être modifié à la suite de troubles réversibles et associe à partir du mois de Novembre 1968 INH et RIFAMPICINE.

L'évolution radiologique est plutôt satisfaisante:

- on note une diminution progressive de la condensation antérieure du lobe supérieur droit.
- mais les cavités du poumon gauche subissent d'incessantes fluctuations de forme et de volume.

Le 28 Février 1969, apparition brutale d'une fièvre à 38° 8 alors que l'auscultation est inchangée (normale à droite et souffle amphorique à gauche) de même que l'aspect à la scopie. Le seul traitement accepté est la VEGANINE.

Cette situation se maintient jusqu'au 8 Mars. A cette date, la fièvre est à 40°. La malade a des frissons: une hémoculture est faite, négative.

L'auscultation est modifiée:

- murmure vésiculaire rude à droite,
- bruit amphorique à gauche.

La numération formule sanguine:

- hématies: 3 480 000
- leucocytes: 10 000, dont 73 % de polynucléaires neutrophiles.

La radiographie révèle des modifications dans l'hémithorax gauche:

- obscurcissement de la base,
- ligne bordante pleurale épaissie,
- existence de niveaux liquides.

Le traitement accepté comporte alors SOLMICOL, COLIMYCINE et CARENA.

Le 11 Mars 1969, la fièvre est toujours à 40° et si la base pulmonaire gauche est plus claire à l'examen radiologique, les niveaux liquides persistent.

La culture des produits de l'expectoration révèle alors la présence d'Aspergillus.

Par ailleurs, le 13 Mars, est pratiquée une ponction d'un niveau liquide, ponction qui ramène un pus filant épais dont la culture révèle également la présence d'Aspergillus Fumigatus.

Les recherches sérologiques faites à cette date à l'Institut Pasteur de Paris et de Lille sont encore négatives.

Le 19 Mars, arrêt de toute antibiothérapie.

Un traitement local par AMPHOTERICINE B est commencé le 20 Mars 1969 par une injection transpariétale, par voie axillaire, de 5 mg d'antifongique.

La dose est augmentée progressivement. L'AMPHOTERICINE B est gardée plus de huit heures avant d'être rejetée par les bronches.

La tolérance est bonne, facilitée par l'adjonction de XYLOCAINE.

Le 22 Mars, l'état général est meilleur: la température est à 37° 3, mais l'expectoration reste très abondante et, le 9 Avril, une ponction par voie transpariétale postérieure retire 10 cc de liquide très épais, de teinte chocolat, dont la culture révèle la persistance d'Aspergillus Fumigatus.

Les instillations locales d'AMPHOTERICINE B sont de 50 mg à

partir du 11 Avril et la dose totale administrée au 5 Mai est de 1 200 mg.

Si le traitement par AMPHOTERICINE B ne peut être jugé suffisant puique Aspergillus Fumigatus envahissait toujours les cultures le 28 Avril et que persistaient les niveaux liquides à la radiographie, il faut néanmoins souligner qu'il permit, en améliorant considérablement l'état général, d'envisager une intervention chirurgicale.

Le bilan pré-opératoire est satisfaisant et l'étude, à l'Institut Pasteur de Lille, du sérum du 5 Mai 1969 révèle la présence de 8 arcs de précipitation par la méthode d'Ouchterlony et à l'immuno-fluorescence.

La pneumonectomie gauche est pratiquée par le Docteur DAUMET le 6 Mai 1969.

Compte-rendu anatomo-pathologique du Docteur P. RENAULT:

- Développement aspergillaire considérable dans deux cavités anciennes du poumon, dont l'aspect bulleux n'est plus apparent; disparition totale des lésions tuberculeuses spécifiques, traces d'inflammation subaiguë des parois cavitaires au contact des colonies mycéliennes.

- Le traitement médicamenteux récemment appliqué ne paraît pas avoir donné de résultat appréciable.

La culture des prélèvements bronchiques pratiqués pendant l'intervention a révélé la présence d'Aspergillus Fumigatus et l'absence de bacille tuberculeux.

Les suites de l'intervention ont été simples. Les cultures sur milieu de Sabouraud des produits de l'expectoration ont été négatives. La malade est transformée sur le plan général.

L'hémithorax gauche est rempli le 28 Juillet 1969.

La malade quitte le sanatorium le 30 Juillet 1969.

Les études sérologiques faites au cours du mois de Juillet 1969 ont révélé la présence de 5 arcs de précipitation à l'Institut Pasteur de Lille et de 2 arcs à l'Institut Pasteur de Paris.

Il est à regretter que l'on n'ait pu, chez cette malade dont on sait qu'elle se porte bien, surveiller la disparition complète des arcs de précipitation.

EN RESUME

Tuberculose bilatérale bacillifère guérie, après de nombreux traitements, par l'association INH, RIFAMPICINE.

En quelques jours, altération de l'état général avec fièvre, expectoration purulente, et, à la radiographie, niveaux liquides dans les cavités bulleuses du poumon gauche, séquelles de la tuberculose.

Le traitement local par AMPHOTERICINE B à doses progressives jusqu'à une dose totale de 1200 mg en six semaines, a permis, en améliorant considérablement l'état général de la malade, la guérison par pneumonectomie.

O B S E R V A T I O N P A. N° II

Madame PA. est née le 30 Août 1931; elle est mariée et a deux enfants.

On note dans ses antécédents:
- une scarlatine en 1949,
- une hyperthyroïdie traitée pat iode en 1954,
- des coliques hépatiques en 1962 et en 1964,
- des ictères en 1939 et 1961.

Une tuberculose bacillifère du poumon droit est découverte en 1955 et traitée en sanatorium pendant dix-huit mois par association d'antibiotiques majeurs et pneumothorax droit entretenu pendant dix mois.

En 1960, à l'occasion d'une grossesse, la tuberculose reprend son évolution et atteint le poumon gauche.

L'état de la malade s'aggrave progressivement malgrè les traitements antibiotiques presque continus à domicile et au cours de séjours hospitaliers et en sanatorium.

Madame PA. arrive au Sanatotium de Chevilly-Larue au mois de Mars 1965 et l'on poursuit un traitement institué à l'hôpital Paul Brousse en Novembre 1964 qui, en fonction des résultats de l'antibiogramme, associe:
- CAPREOMYCINE
- PYRAZINAMIDE
- TERRAMYCINE.

Le bilan radiologique de l'entrée révèle une atteinte importante:

- au niveau du poumon droit, la partie apico-dorsale du lobe supérieur est occupée par une condensation creusée de cavités multiples dont une, apicale, très volumineuse. Le lobe inférieur est le siège d'une condensation postérieure.

- au niveau du poumon gauche, on note l'existence de condensations et de cavernes dans l'apex des lobes supérieur et inférieur.

Les résultats de ce traitement sont décevants:

- on ne note pas d'amélioration des signes fonctionnels.

- par contre, l'aspect radiologique des foyers pulmonaires s'aggrave.

- les antibiogrammes successifs montrent l'extension progressive de la résistance à tous les antibiotiques.

Un pneumothorax gauche est institué au mois de Juillet 1966.

Au mois de Mars 1967:

- l'état général est médiocre, la malade est subfébrile.

- sur le plan fonctionnel, on note:

  . une dyspnée marquée,

  . une toux très fréquente, quinteuse,

  . une expectoration abondante.

- les lésions radiologiques sont très importantes:

  . le poumon droit est détruit par un vaste système cavitaire du sommet et une condensation excavée de la base. On note, de plus, l'existence d'une hyperclarté postéro-externe en rapport avec un pneumothorax spontané.

  . dans le poumon gauche, il existe, sous le pneumothorax adhérent au sommet, une caverne à bord mince dans le lobe supérieur.

- enfin, les bacilloscopies sont encore positives.

On institue, le 16 Mars 1967, un traitement qui associe:

- RIFAMPICINE

- TB_1 et ETHAMBUTOL.

Ce traitement est bien toléré, malgrè les antécédents de cholécystites et d'ictères.

Les résultats cette fois sont appréciables. On note, en effet, une amélioration de l'état général et de l'état fonctionnel et la disparition des bacilles de Koch à l'examen direct et à la culture des produits d'expectoration et des tubages gastriques, à partir du mois de Juillet 1967.

Par contre, on ne note pas de modifications appréciables sur le plan radiologique. L'état du poumon droit est tel qu'on ne peut espérer de régression notable. L'image cavitaire du poumon gauche a pris un aspect bulleux.

La malade rentre chez elle au mois de Juillet 1967.

Le pneumothorax gauche est entretenu jusqu'au mois d'Octobre 1968 et le traitement par RIFAMPICINE et ETHAMBUTOL est poursuivi jusqu'au mois de Mars 1969.

Le 30 Mai 1969, Madame PA. est admise d'urgence à l'Hôpital de la Cité Universitaire pour un syndrome fébrile avec troubles gastro-intestinaux, toux et expectoration muconurulente s'accompagnant d'une profonce atteinte de l'état général.

La radiographie pulmonaire révèle ce jour-là des niveaux liquides dans les différentes cavités thoraciques droites.

Une antibiothérapie est instituée en urgence après identification d'un streptocoque. Mais la fièvre hectique persiste malgrè ce traitement et les cultures des produits de l'expectoration sont envahies par des champignons, type Aspergillus.

La malade rentre au Sanatorium de Chevilly-Larue le 9 Juin 1969.

Les cultures sur milieu de Sabouraud des produits de l'expectoration et de la ponction transpariétale d'un des niveaux liquides sont positives.

Numération formule sanguine: - hématies 3 920 000
- leucocytes 13 400, dont 77 % de polynucléaires neutrophiles.

Vitesse de sédimentation: 70 - 108

L'étude du sérum du 18 Juin 1969 a révélé l'existence de deux arcs de précipitation à l'Institut Pasteur de Paris, et, à l'Institut Pasteur de Lille, six arcs de précipitation par la méthode d'Ouchterlony, six arcs à l'immuno-électrophorèse et une recherche positive de la protéine C.

Le 12 Juin 1969 est commencé un traitement local par AMPHOTERICINE B: après évacuation des sécrétions purulentes, on injecte par voie transpariétale des doses progressivement croissantes d'antifongiques: 5 mg le 12 Juin jusqu'à 50 mg le 1er Juillet 1969, dilué dans 5 cc d'eau distillée avec 25 mg de HYDROCORTISONE qui facilite la tolérance du produit.

L'état général de la malade s'améliore progressivement et l'on note une régression appréciable du syndrome bronchique.

La numération formule sanguine du 1er Juillet 1969 est:
- hématies 4 600 000
- leucocytes 6 600

Mais au début de ce mois de Juillet, l'apparition d'une expectoration hémoptoïque avec une recrudescence du syndrome bronchique, fait poser l'indication d'une pleuro-pneumonectomie droite.

Le cathétérisme cardiaque du bilan pré-opératoire révèle l'exis-

tence d'un coeur pulmonaire chronique avec élévation des pressions ventriculo-pulmonaires droites et hypertension artérielle (la pression moyenne de l'artère pulmonaire est de 25 mm de mercure).

La pneumonectomie droite est pratiquée à l'Hôpital Foch par monsieur le Professeur HERTZOG le 21 Juillet 1969.

- Thoracotomie par courte résection costale.
- Décollement dans le plan extra-pleural de toute la masse pleuro-pulmonaire sans ouverture pleurale ou pulmonaire.
- Temps pédiculaire facile.

Compte-rendu anatomo-pathologique du Docteur Le Gland

Etude macroscopique

Le poumon apparaît totalement détruit et il ne persiste de parenchyme reconnaissable qu'au niveau du segment ventral.

Le reste du lobe supérieur, le lobe moyen et la totalité du lobe inférieur sont chacun occupés par une volumineuse cavité dont la bordure apparaît limitée par une coque scléreuse, en surface de laquelle se dépose un enduit brunâtre. Il existe par ailleurs des dilatations bronchiques importantes, le plus souvent moniliformes.

Etude histologique

Sur les prélèvements qui ont été faits, la bordure des poches ci-dessus décrites apparaît faite d'un tissu conjonctif richement collagène recouvert par des dépots nécrotiques, dans lesquels on voit, de ci, de là, des formations mycelliennes "en bambou".

Les ganglions communiqués sont le siège de lésions inflammatoires banales.

Le thrombus de l'artère pulmonaire est récent.

Conclusion:

Greffe aspergillaire sur les cavités résiduelles post-tuberculeuses.

Les suites opératoires sont relativement bégnines et la malade revient à Chevilly-Larue où est poursuivi un traitement anticoagulant. Une hypersécrétion bronchique est traitée par corticothérapie jusqu'au début du mois de Septembre.

L'examen sérologique du mois d'Octobre 1969 montre la diminution des réactions immunologiques:

- A l'Institut Pasteur de Paris: absence d'arcs de précipitation.
- A l'Institut Pasteur de Lille, il persiste encore:
  - . quatre arcs par la méthode d'Ouchterlony,
  - . quatre arcs à l'immuno-électrophorèse,
  - . et un recherche positive de protéine C.

Madame PA. quitte Chevilly-Larue le 3 Décembre 1969.

Son état est très précaire: elle est dyspnéique au moindre effort, et l'analyse des gaz du sang au repos montre:

- une désaturation à 87 %,
- une hypercapnie à 60 mm de mercure de la $P_a CO_2$, avec CO_2 total plasmatique à 76 volumes et un pH à 7,35.

La malade a à son domicile un équipement lui assurant la possibilité d'une oxygénothérapie discontinue.

Le 24 Décembre 1969, Madame PA. revient en urgence pour gène respiratoire intense avec hypersécrétion bronchique apparue la veille.

Arrêt respiratoire et cardiaque au moment de l'intubation.

AU TOTAL

Tuberculose pulmonaire ayant entrainé de grandes destructions, résistante à la majorité des antituberculeux, guérie par l'association RIFAMPICINE, ETHAMBUTOL.

Greffe aspergillaire dans les lésions séquellaires du poumon droit, de révélation brutale par atteinte de l'état général, fièvre, expectoration mucopurulente, niveaux liquides à la radio.

Amélioration de l'état général par traitement local uniquement, par AMPHOTERICINE B, ayant permis un traitement radical par chirurgie mais au prix d'une insuffisance respiratoire chronique de type restrictif très importante.

Décés au cours d'un accès d'insuffisance aiguë.

O B S E R V A T I O N C O U. N° III

Madame COU. est née le 16 Juillet 1914. Elle a travaillé en usine depuis l'âge de treize ans, jusqu'en 1951.

Un examen radiologique pratiqué en 1945 pour asthénie, n'aurait révélé que des images séquellaires d'une pleuro-pneumopathie droite survenue à l'âge de onze ans.

Découverte, en 1951, d'une tuberculose pulmonaire bilatérale bacillifère par toux, fièvre et asthénie. La malade, suivie au dispensaire de Nevers, et traitée par PAS à domicile.

Cette tuberculose chronique est traitée successivement par:
- PAS seul, jusqu'en 1960,
- STREPTOMYCINE et INH en 1960,
- STREPTOMYCINE et ISOBENZACYL de 1964 à 1966.

Pendant l'année 1966, l'asthénie et la dyspnée vont s'accentuant et l'on note, au mois de Septembre 1966:
- un ictère,
- un amaigrissement,
- un fléchissement net de l'état général.

La malade est hospitalisée dans le service du Professeur EVEN à l'Hôpital Laennec, du 1er Février au 15 Mars 1967. Des bacilles tuberculeux sont retrouvés au tubage gastrique.

Le traitement institué associe PREVENTIX, INH et VIOCINE;

La malade arrive au Sanatorium de Chevilly-Larue le 15 Mars 1967.

Le bilan à l'entrée révèle:

- un état général profondément altéré,
- un syndrome bronchique avec toux et expectoration purulente et bacillifère aux examens et aux cultures.
- les bacilles sont totalement résistants à INH, PAS et STREPTOMYCINE.

Sur le plan radiologique:

La moitié supérieure des deux champs pulmonaires est le siège de multiples lésions cavitaires et infiltratives entrainant l'ascension des pédicules hilaires et des coupoles diaphragmatiques.

Le traitement comporte, jusqu'en Octobre 1967 ETHIONAMIDE, INH, ISOXYL et PYRAZINAMIDE, avec une corticothérapie.

A partir de cette date, madame COU. est traitée par la seule association ETHAMBUTOL-RIFAMPICINE.

Au cours du séjour au sanatorium, on a obtenu:

- une amélioration fonctionnelle progressive,
- la disparition complète des bacilles depuis le début du mois de Janvier 1968 à l'homogénéisation et aux cultures,
- une amélioration radiologique:
  . les cavités préexistantes ont augmenté de volume et ont des bords plus minces.
  . de nouvelles cavités à bords minces apparaissent.
  . les zones de condensation n'augmentent pas.

L'état fonctionnel reste précaire car la malade présente une insuffisance respiratoire mixte avec VEMS/CV = 37,5 % et CV = 1,440 l.

La malade rentre le 26 Juin 1968 chez elle, à la campagne. Le

traitement par ETHAMBUTOL et RIFAMPICINE est poursuivi. Pas de modification radiologique.

Le 13 Septembre 1969, madame COU. revient en urgence à Chevilly-Larue pour état fébrile (38° 6), syndrome bronchique intense entrainant une gène respiratoire. Ces signes sont apparus brutalement alors que l'état de la malade s'était maintenu bon jusqu'à ce jour.

Une toux quinteuse ramène une expectoration mucopurulente très abondante.

A l'auscultation, on note quelques bruits bronchiques peu nombreux et diffus.

La numération formule sanguine donne:

- hématies: 4 250 000
- leucocytes: 29 000, dont 92 % de polymucléaires neutrophiles.

L'examen radiologique révèle l'existence de niveaux liquides dans deux cavités très antérieures juxta-médiastinales gauche et moyenne droite.

Le traitement institué comporte TOTAPEN, COLIMYCINE et SOLUDE-CADRON.

Mais les cultures sur milieu de Sabouraud des produits de l'expectoration et de la ponction de la cavité droite révèlent la présence d'Aspergillus Fumigatus dès le 15 Septembre.

Les recherches immunologiques des 17 et 19 Septembre sont positives:

- à l'Institut Pasteur de Paris, un arc de précipitation en immuno-électrophorèse; anticorps fluorisants à une dilution de 1/60.
- à l'Institut Pasteur de Lille:

. deux arcs de précipitation par la méthode d'Ouchterlony;
. deux arcs de précipitation à l'immuno-électrophorèse;
. recherche de protéine C positive.

Le 20 Septembre est commencé un traitement par AMPHOTERICINE B par voie générale: perfusions quotidiennes à doses progressives jusqu'à 25 mg/j d'antifongique. L'adjonction d'une ampoule de SOLUDECADRON dans chaque perfusion permet une tolérance correcte du traitement pendant six semaines.

L'apparition de troubles digestifs fait arrêter les perfusions pendant dix jours. Elles sont ensuite reprises un jour sur deux, avec une dose de AMPHOTERICINE B de 20 mg. Au mois de Décembre, il n'y aura plus que deux perfusions par semaine.

Un bilan, le 20 Novembre 1969, permet de constater que:

- le syndrome bronchique a nettement régressé mais que persistent des crises d'hypersécretion bronchique favorablement influencées par le MULTERGAN.

- sur le plan radiologique, il existe une rétraction nette des images cavitaires bilatérales.

Mais les cultures sur gélose Sabouraud sont toujours positives et les réactions immunologiques ont augmenté:

- à l'Institut Pasteur de Paris, le 21 Janvier 1970: cinq arcs de précipitation à l'immuno-électrophorèse.

- à l'Institut Pasteur de Lille le 2 Février 1970:
. dix-sept arcs de précipitation par la méthode d'Ouchterlony;
. dix-sept arcs de précipitation à l'immuno-électrophorèse;
. recherche de protéine C positive.

Il persiste, de plus, une hyperleucocytose à 16 600/mm^3, dont 86 % de polynucléaires neutrophiles.

Le 20 Janvier 1970, le traitement doit être arrêté pour intolé-

rance digestive et générale alors que la dose totale d'AMPHOTERICINE B administrée est de 1200 mg.

Les bilans hépatique et rénal sont normaux.

On commence, le 31 Janvier 1970, un traitement par un antifongique en expérimentation: le 23253 RP (Laboratoire Bayer). Les perfusions quotidiennes contiennent 50 mg/kg d'antifongique et une ampoule, puis une demi-ampoule de SOLUDECADRON. Ce traitement doit être interrompu huit jours plus tard pour intolérance digestive. Il est repris du 20 Février au 12 Mars, puis du 6 au 10 Avril.

Les cultures sur gélose Sabouraud restent positives mais l'état général et la fonction respiratoire sont nettement améliorés.

On note sur une radiographie du 21 Mai une tendance rétractile du sommet droit.

Un état général satisfaisant est maintenu par l'association d'antibiotiques et de corticoïdes jusqu'au 18 Août 1970, jour où la malade succombe d'une hémoptysie foudroyante.

AU TOTAL

Tuberculose pulmonaire bilatérale ayant entrainé de grandes destructions au niveau des deux sommets. Evolution de 1951 à 1967 et guérison par association ETHAMBUTOL, RIFAMPICINE.

En quelques jours, atteinte de l'état général, fièvre, expectoration mucopurulente, et, à l'examen radiologique, présence de niveaux liquides dans les cavités séquellaires des deux sommets.

Le traitement par AMPHOTERICINE B par voie générale est supporté quatre mois jusqu'à une dose totale de 1200 mg, puis relayé par le 23253 RP avec interruption jusqu'au 10 Avril. La malade meurt d'une hémoptysie foudroyante.

O B S E R V A T I O N S R E L E V E E S

D A N S L A L I T T E R A T U R E

G. SCHOEPFF, E. DROUHET, B. DESHAIS, A. BARON et R. PARROT ont rapporté dans le Journal Français de Médecine et Chirurgie thoracique (Mai-Juin 1971 p.459) l'observation d'une "surinfection aspergillaire aiguë d'un poumon détruit par une tuberculose ancienne", tout à fait comparable à celles qui viennent d'être rapportées.

M. CAT., né en 1926, sort du Sanatorium de Bligny en Octobre 1968, enfin guéri, par RIFAMPICINE et ETHAMBUTOL, d'une tuberculose évoluant depuis 1946. Il est réadmis d'urgence, le 26 Décembre 1968 pour

- altération profonde de l'état général,
- fièvre à 39° 5,
- expectoration purulente abondante.

Lors d'un bilan fait quinze jours plus tôt, on n'avait rien signalé, ni à l'examen clinique, ni à l'examen radiologique si ce n'est la persistance d'images bulleuses séquellaires.

Le 27 Décembre, une radiographie révèle "l'apparition d'un niveau liquide dans une vaste cavité bulleuse préexistante, appartenant, semble-t-il, au lobe moyen droit".

Dans l'expectoration, pas de bacilles tuberculeux mais Aspergillus Fumigatus à l'examen direct.

L'étude du sérum du 13 Janvier 1969 ne donne qu'un arc de précipitation.

Un traitement par voie générale est institué dont le protocole est le suivant: trois perfusions lentes (6 à 8 heures) par semaine avec des doses de AMPHOTERICINE B progressivement croissantes de 5 à 25 mg. Mais à la suite d'un petit choc survenu pour la dose de 10 mg malgrè l'adjonction d'aspirine, d'antihistaminiques et d'hémisuccinate d'hydrocortisone, et devant les résultats obtenus, le traitement est arrêté alors que la dose totale administrée est de 815 mg en 40 perfusions du 15 Janvier au 19 Mai 1969.

On note:

- la disparition d'Aspergillus Fumigatus dans les cultures dès la quatrième perfusion, soit 30 mg de AMPHOTERICINE B.
- la négativation de la sérologie dès la 22e perfusion, soit 350 mg d'antifongique.(3 arcs le 28 Janvier, 2 le 12 Février, 1 le 10 Mars)
- la disparition des signes radiologiques.

P. LE HEGARAT a rapporté dans la Revue de Tuberculose et de Pneumologie (1965, 7-8, 713) deux observations comparables.

La première observation est celle d'un homme de trente ans, guéri d'une tuberculose de deuxième atteinte au prix d'un "évidement géant du lobe supérieur droit".

Le 26 Mai 1963, apparition brutale d'une fièvre à 38° 5, d'un expectoration purulente avec hyperleucocytose à 10 500.

Le traitement par PENICILLINE et sulfamides reste sans effet.

Une radiographie du 30 Mai montre un "épaississement régulier général endocavitaire des parois de l'évidement".

Aspergillus Fumigatus pousse rapidement et abondamment dans les

cultures sur milieu de SABOURAUD, de l'expectoration.

Un traitement par AMPHOTERICINE B est essayé pendant un mois et demi sans résultat, ce qui conduit à une intervention d'exerèse quelques mois plus tard.

La deuxième observation concerne un homme de 54 ans guéri d'une tuberculose du lobe supérieur droit avec un évidement nécrueilaire du culmen.

Le 23 Décembre 1963, apparition brutale d'une fièvre à 39° avec hyperleucocytose à 63 000.

Le traitement par PENICILLINE et sulfamides est, ici encore, sans effet.

Une radiographie huit jours plus tard, révèle un épaississement considérable des parois de la caverne.

A cette date survient une vomique de pus épais dont la culture est envahie par Aspergillus Fumigatus.

"Malgrè le traitement par AMPHOTERICINE B, les parois cavitaires ont continué d'épaissir et au quatrième mois est apparue une truffe aspergillaire qu'on retrouve dans la pièce de pneumonectomie."

C A R A C T E R E S P A R T I C U L I E R S

Ces trois cas d'Aspergillose intracavitaire présentent la particularité d'avoir en commun des caractères qui diffèrent beaucoup de ceux des descriptions classiques.

LA SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

On retient actuellement:

- d'une part, les hémoptysies classiques qui restent d'ailleurs un argument de valeur, pouvant être de faible abondance mais répétée, ou au contraire dramatique.
- d'autre part, une suppuration au long cours pouvant altérer progressivement l'état général.
- enfin, l'absence d'expression clinique.

Les trois observations rapportées ont donc la particularité de la manifestation bruyante de l'atteinte aspergillaire dans un tableau infectieux assez grave avec:

- fièvre à plus de 38° 5: observation n°I 38° 8
  observation n°II 39°
  observation n°III 38° 6
- altération importante et brutale de l'état général dans tous les cas.
- hyperleucocytose: observation n°I 10 000 leucocytes, dont 73 % de polynucléaires neutrophiles.
  observation n°II 13 400, dont 77 % de polynucléaires neutrophiles.
  observation n°III 29 000, dont 92 % de polynucléaires neutrophiles.

- une expectoration mucopurulente très abondante, d'apparition récente dans les trois observations.

Il faut rappeler que classiquement une expectoration mucopurulente révèle un champignon mort, c'est-à-dire qu'elle se voit non pas lors de la formation de l'aspergillome, mais lors de sa décomposition éventuelle. Hors, dans ces trois observations, il s'agit d'Aspergillus bien vivant, en effet:

- d'une part, son développement est responsable des modifications radiologiques extrêmement récentes, en particulier dans l'observation n°I ces modifications ne sont retrouvées qu'une dizaine de jours après l'apparition du syndrome infectieux.

- d'autre part, il envahit immédiatement et massivement les cultures des produits d'expectoration et de ponction.

Les trois observations relevées dans la littérature présentent cette même symptomatologie clinique, apparition brutale:

- d'une fièvre à 39° 5 pour le malade de Bligny,
  à 38° 5 pour le malade de M. LE HEGARAT,
  à 39° pour sa seconde observation.
- d'une altération profonde de l'état général.
- d'une hyperleucocytose à 10 500 pour la première observation d'Hauteville (LE HEGARAT), à 63 000 pour la deuxième.
- d'une expectoration purulente abondante pour le malade de Bligny et le premier cas rapporté par LE HEGARAT. Le deuxième cas ne présente pas d'expectoration purulente, mais huit jours après l'apparition du syndrome infectieux survient une vomique de pus épais.

L'ASPECT RADIOLOGIQUE

On retient actuellement comme expressions radiologiques de l'Aspergillose intra-cavitaire, à côté de la très classique image en grelot: opacité arrondie, reposant sur le fond de la cavité, mais séparée de la paroi supérieure par un croissant gazeux nettement visible

sur les tomographies:

- une opacité pleine d'aspect tumoral, car comblant entièrement la cavité.

- une opacité de petite taille, en bille, mobile dans une grande cavité.

- une opacité inhomogène évoquant un serpentin replié sur lui-même.

- enfin, un simple épaississement du fond de la cavité correspondant au feutrage mycelien qui la tapisse.

On souligne surtout l'intérêt capital que présente pour le diagnostic d'Aspergillose secondaire la notion de transformation récente d'une cavité résiduelle, donc la surveillance radiologique régulière des sujets présentant de telles séquelles.

Les niveaux liquides ne sont jamais mentionnés dans les travaux récapitulatifs même dans le cadre des manifestations rares des aspergilloses intra-cavitaires. Ils font évoquer un "abcès" ou, plus exactement, une surinfection à germes banals; en effet, un abcès se définit par une collection suppurée dans une cavité néoformée alors qu'il s'agit ici de cavités séquellaires.

G. SCHOEPFF, E. DROUHET, B. DESHAIS, A. BARON et R. PARROT, dans leur observation "Surinfection aspergillaire aiguë d'un poumon détruit par une tuberculose ancienne" signalent l'existence "d'un niveau liquide dans une vaste cavité bulleuse préexistante".

DUCROCQ, dans sa thèse Paris 1967, mentionne, dans l'observation n° XVII, l'apparition d'un niveau liquide dans une cavité préexistante, au cours de l'évolution, d'ailleurs chronique dans ce cas, d'une aspergillose pulmonaire secondaire.

Les problèmes posés par le diagnostic biologique et le traitement de ces formes présentent des particularités liées au mode aigu de l'évolution de ces aspergilloses intra-cavitaires secondaires.

Il nous faut d'abord rappeler l'essentiel des examens biologiques et des thérapeutiques actuellement utilisées.

D I A G N O S T I C B I O L O G I Q U E

D E L ' A S P E R G I L L O S E

LE DIAGNOSTIC MYCOLOGIQUE

Il fut pendant longtemps la seule méthode biologique permettant la mise en évidence de l'atteinte aspergillaire.

L'intérêt de la recherche du champignon dans l'expectoration est très contesté. En effet, Aspergillus Fumigatus est un saprophyte habituel de la cavité buccale, du rhinopharynx et des fosses nasales. Sa présence dans les crachats ne permet donc pas d'affirmer son origine broncho-pulmonaire.

On accorde beaucoup plus de valeur aux produits prélevés sous bronchoscopie ou par ponction transpariétale.

La bronchoscopie, elle-même, comporte des risques d'erreurs par excès et il faut que les tubes d'aspiration soient bien protégés, et d'erreurs par défaut lorsque la cavité parasitée ne communique pas avec l'arbre bronchique ou lorsque l'aspergillome ne libère ni spores, ni filaments myceliens.

La ponction transpariétale, déconseillée par certains auteurs (J. DESBORDES et A. DUCROCQ), est en fait de plus en plus pratiquée, lorsque la localisation de la cavité le permet, avec les précautions qui s'imposent après repérage radiologique.

L'examen direct systématique découvre exceptionnellement les

spores, plus souvent les filaments myceliens, moniliformes, souvent ramifiés, incolores mais très refringents.

Les cultures sont une méthode beaucoup plus précise. L'ensemencement sur milieu de SABOURAUD à la chloromycetine, qui inhibe pratiquement toutes les bactéries, à 37° C, permet d'isoler Aspergillus que l'on repique ensuite sur milieu de CZAPECK afin d'identifier l'espèce.

Insistons sur l'intérêt qu'il y a à répéter les examens à quelques jours d'intervalle, l'élimination des spores ou du mycélium pouvant être intremittente.

LE DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE

Il prend de plus en plus d'importance, ses méthodes se multiplient et se perfectionnent.

En 1959, PEPYS et LONGBOTTOM et leurs collaborateurs ont mis en évidence la présence d'anticorps dans le sérum de sujets atteints d'asthme aspergillaire ou d'aspergillome, par la réaction de précipitation sur gélose.

Leurs travaux ultérieurs et ceux de GERNEZ-RIEUX, VOISIN, BIGUET et TRAN VAN KY à Lille, et de SEGRETAIN, BIDET, PESLE et DROUHET à Paris, ont amélioré et multiplié les techniques.

La méthode d'OUCHTERLONY est la plus ancienne et la plus facile à réaliser. Dans une boite de Petri contenant de l'agarose, gélose très pure additionnée d'un antiseptique, on découpe des cupules. On dépose dans la cupule centrale le sérum à tester, dans les autres les antigènes solubles: trois Aspergillus Fumigatus, un Nidulans, un Versicolor et un Candida Albicans. L'incubation se fait à température du laboratoire, en chambre humide, pendant un à sept jours.

On recherche les arcs opaques de précipitation sur fond noir ou après coloration: ils correspondent aux couples antigène-anticorps. La réponse est positive s'il existe au moins un arc.

Cette méthode est spécifique: elle n'a jamais été trouvée positive chez des sujets exempts d'Aspergillus; et fidèle: sa négativité est très rare chez des sujets atteints d'Aspergillose.

Lorsque la réaction d'OUCHTERLONY est positive pour un antigène, on pratique l'immuno-électrophorèse du sérum.

L'immuno-électrophorèse de GRABAR: On fait migrer par électrophorèse l'antigène dans le gel d'agarose afin de dissocier les fractions antigèniques, puis l'on dépose le sérum à tester dans une rigole latérale.

Ici aussi, les arcs de précipitation correspondent aux couples antigène-anticorps.

Les réactions protéine anti C - substance C se révèlent dans la méthode d'OUCHTRELONY sous forme de nuages réguliers et dans l'immuno-électrophorèse par un arc de précipitation qui prend mal les colorants usuels. Ces réactions aspécifiques sont donc facilement éliminées.

Les travaux du Professeur BIGUET et collaborateurs de l'école de Lille, portant sur cent immuno-électrophorèses, ont individualisé deux à dix-huit arcs de précipitation dont quatre sont très fréquents. Le premier, qui correspond à la précipitine C, est constant et permet à lui seul d'affirmer que l'organisme a été en contact avec Aspergillus Fumigatus, mais non qu'il existe une Aspergillose pulmonaire. Les trois autres arcs J, M et F, toujours présents dès qu'il existe au moins cinq arcs, sont avec la précipitine C spécifiques de Aspergillus Fumigatus.

Des expériences sur les animaux ont permis de constater l'appa-

rition progressive des arcs de précipitation, d'où l'intérêt de la répétition des examens surtout lorsque la première immuno-électrophorèse ne révèle que un ou deux arcs, ce qui ne permet pas de conclure entre infection et saprophytisme.

La répétition des examens permet par ailleurs de juger de l'efficacité d'un traitement, qu'il soit médical ou chirurgical, puisque les précipitines doivent disparaître en ordre inverse de celui de leur apparition. Seule leur disparition complète, dans un délai de six mois environ, dans le cas d'un traitement radical signe la guérison.

L'immuno-électrophorèse a une grande valeur qualitative. On peut lui reprocher d'être longue, coûteuse, peu sensible et surtout de ne pas être quantitative.

La réaction d'immuno-fluorescence a été mise au point par T. KIEN TRONG et collaborateurs de l'U.E.R de Médecine de Saint-Etienne (bulletin de la Société Médicale d'Hauteville 1972 p.57).

On inocule à des lapins par voie veineuse une suspension de spores d'Aspergillus Fumigatus. On prélève 72 heures plus tard leurs reins dont des coupes de quatre microns d'épaisseur serviront d'antigènes.

On utilise une méthode indirecte avec contre coloration par Bleu d'Evans. Aux rayons ultraviolets, la réaction anticorps du sérum-fragments myceliens se traduit par une fluorescence jaune-vert alors que le tissu rénal apparaît rouge de même que les fragments myceliens lorsqu'il n'y a pas d'anticorps.

Cette réaction est significative à une dilution de 1/20. Les dilutions du sérum permettent une évaluation quantitative des titres d'anticorps.

La réaction d'immuno-fluorescence est plus rapide, quelques

heures, quantitative, mais ne permet pas d'identifier l'espèce aspergillaire en cause.

Il existe, enfin, des tests cutanés par scarification et des tests intradermiques dont la valeur est contestée.

EN CONCLUSION

Les examens directs et les cultures des produits d'expectoration, de prélèvements bronchiques et, surtout, de ponction de cavités doivent être systématiques et répétés. Ils présentent l'avantage de pouvoir être faits sur place, en général, et d'apporter une réponse beaucoup plus rapidement que les réactions immunologiques, dont le grand interêt est de permettre l'identification précise de l'Aspergillus, pour l'immuno-électrophorèse et de suivre l'évolution de façon quantitative par l'immuno-fluorescence. Ceci sans oublier que les réactions immunologiques sont variables d'un individu à l'autre.

GERNEZ-RIEUX, VOISIN, WATTEL et WALLAERT ont publié dans la Gazette des Hôpitaux (n° 16, 10 Juin 1968 "L'Aspergillose broncho-pulmonaire, maladie d'actualité") les conclusions d'un travail portant sur cent quatre observations.

- L'absence de précipitine sérique n'élimine pas formellement le diagnostic.
- La présence d'un seul arc à l'immuno-électrophorèse ne constitue qu'un argument de présomption.
- La présence de deux, ou mieux trois arcs de précipitation apporte la quasi-certitude du diagnostic.

Alors que dans le cas des aspergillomes, les méthodes immunologiques prennent de plus en plus d'importance car elles permettent un diagnostic précis et sûr, le caractère aigu des aspergilloses intracavitaires qui nous interessent ici nous amène à considérer le diagnostic biologique différemment. En effet, il ne peut être question d'atten-

dre les résultats de l'étude immunologique du sérum qui mettent plusieurs semaines à nous revenir, alors que les cultures sont envahies très rapidement par le champignon. De plus, il nous faut remarquer, dans l'observation n° I, la négativité des recherches immunologiques faites par les Instituts Pasteur de Paris et de Lille sur le sérum prélevé après quinze jours d'évolution.

Dans les cas que nous étudions ici, le diagnostic doit être porté sur les résultats de l'examen direct et des cultures sur milieu de SABOURAUD des produits de l'expectoration, ou, de préférence, lorsque cela est possible, de ponction transpariétale d'une cavité surinfectée. Me problème est donc de penser à cette affection devant un tableau clinique et radiologique atypique.

L'étude immunologique du sérum de ces malades viendra confirmer le diagnostic, permettra de surveiller l'évolution et, surtout, pourra, seul, affirmer la guérison.

L E T R A I T E M E N T

D E S

A S P E R G I L L O S E S I N T R A - C A V I T A I R E S

Dans les formes banales d'Aspergillose intra-cavitaire, c'est-à-dire lorsqu'il s'agit d'aspergillomes secondaires de développement lent et silencieux, le traitement n'est nécessaire que lorsque les hémoptysies qui les révèlent sont graves. En effet, alors que l'aspergillum peut rester latent des années, les traitements que l'on peut actuellement lui opposer, ne sont pas, à proprement parler, anodins. De plus, des éliminations spontanées d'aspergillome, suivies de guérison, ont été observées.

La chirurgie est la première méthode envisagée. Elle apporte assurément les meilleures garanties en supprimant le foyer aspergillaire mais au prix d'une segmentectomie au minimum, lobectomie ou même pneumonectomie. Il faut donc s'assurer par un bilan préopératoire, comportant en particulier une bronchospirométrie séparée, que le malade pourra supporter cette amputation. Il faut ensuite que le malade l'accepte. Nous devons souligner que ces interventions sont souvent longues, difficiles, hémoragiques et comportent des risques d'ensemencement secondaire de la cavité pleurale ou de la cavité thoracique lorsque la présence d'une symphyse pleurale a contraint à pratiquer une pleurectomie.

Lorsque le traitement chirurgical est impossible, ou trop dangereux, ou refusé, on fait appel au traitement médical. Celui-ci est

fondé sur les antibiotiques antifongiques du groupe des polyènes. Il s'agit non pas tant de la NYSTATINE dont on a rapporté l'efficacité dans quelques rares cas d'aspergillome (MARTIN-LALANDE et LO, et ANTONELLI et collaborateurs) que de l'AMPHOTERICINE B.

L'AMPHOTERICINE B a été extraite, en 1955, par GOLD et collaborateurs et VANDEPUTTE et collaborateurs d'un Streptomyces trouvé dans le sol vénézuelien. Elle semble agir en perturbant le métabolisme du phosphore. L'absorption intestinale de l'AMPHOTERICINE B est meilleure que celle de la NYSTATINE mais reste médiocre. Les taux sanguins obtenus varient considérablement selon les malades et selon les auteurs. De ce fait, bien que la toxicité du produit ainsi administré soit faible, cette méthode n'est pratiquement pas employée.

La voie intraveineuse en perfusions est la plus habituelle. Les risques d'intolérance et de toxicité sont nombreux; nous retiendrons:

- frissons et fièvre,
- céphalées,
- nausées, vomissements, douleurs abdominales,
- rétention azotée.

Ces troubles régressent dès l'arrêt du traitement. Afin d'éviter ces effets secondaires, les doses sont augmentées progressivement de 0,2 mg à 1 mg par kg de poids corporel, dissoutes dans 500 ml de sérum glucosé à 5 %, administrées en perfusions lentes de six à huit heures. Il est conseillé de donner dans anti-histaminiques et de l'aspirine avant les perfusions et/ou d'ajouter à celles-ci des corticostéroïdes. Certains auteurs ont préconisé de faire les perfusions un jour sur deux pendant toute la durée du traitement, d'autres conseillent des perfusions quotidiennes d'abord, puis trihebdomadaires lorsque les doses dépassent 10 mg par perfusion.

Cette méthode n'est pas toujours efficace dans le cas d'aspergillome, ce qui peut s'expliquer par la mauvaise vascularisation des parois de la cavité où se développe le champignon.

Afin de pallier cet inconvénient, d'autres voies d'administration ont été proposées:

- les aérosols: 5 mg d'AMPHOTERICINE B dans 1 ml d'eau distillée toutes les six heures. Cette technique a été essayée par NEWCOMER et collaborateurs en 1959. Récemment, en 1971, IKEMOTO a rapporté l'observation de deux cas ainsi traités, sans résultats notables et a proposé comme explication que l'antifongique administré par aérosols ne peut atteindre la cavité.

- les instillations endo-bronchiques ont été tentées par DUROUX, SOMIA et DROUHET: 1 mg, puis 3 mg, puis 5 mg d'AMPHOTERICINE B dans 3 ml d'eau distillée. La tolérance intra-bronchique est bonne.

- les instillations intra-cavitaires, enfin, par ponction transpariétale. Cette technique, proposée par le Professeur DROUHET, suppose que la cavité aspergillaire soit assez volumineuse et périphérique. Après repérage radiologique, on injecte, dans un premier temps, quelques ml de XYLOCAINE à 0,5 % afin d'anesthésier les bronches de drainage, dans un deuxième temps l'AMPHOTERICINE B en solution dans du sérum glucosé. Les doses sont, dans ce cas encore, progressives, mais peuvent être rapidement augmentées de 10 mg à 50 mg. Le champignon est sensible à des concentrations d'AMPHOTERICINE B de quelques microgrammes par millilitre (E. DROUHET), les concentrations obtenues par instillations locales sont donc, théoriquement, largement suffisantes. Les résultats rapportés sont pourtant nuancés:

. guérison complète,

. amélioration, disparition des hémoptysies et négativation des cultures sans guérison vraie, puisque persistent les signes radiologiques et sérologiques.

Il semble néanmoins que l'instillation locale d'AMPHOTERICINE B soit le traitement le plus efficace et le moins toxique.

En ce qui concerne les trois observations que nous avons rapportées, le problème du traitement s'est posé différemment.

La chirurgie d'abord écartée, étant donné l'état des malades, a été secondairement envisagée devant l'amélioration apportée par le traitement médical.

La localisation unilatérale de l'atteinte dans les cas I et II a permis d'instaurer un traitement local, puis d'effectuer l'ablation chirurgicale du foyer aspergillaire. L'AMPHOTERICINE B est administrée par voie transpariétale après remérage par radio-cinéma. Dans l'observation n° I, l'anesthésie des bronches est assurée par la XYLOCAINE, alors que dans l'observation n° II, c'est l'HYDROCORTISONE qui permet une bonne tolérance du traitement. Le produit est gardé huit heures in situ, avant d'être rejeté par les bronches. Les doses administrées sont d'abord de 5 mg d'antifongique par instillation et atteignent en trois semaines environ 50 mg par instillation. La dose totale administrée est de 1 200 mg dans l'observation n° I. Bien que cette dose soit assez considérable, les résultats obtenus sont médiocres. Cette amélioration de l'état général sans guérison peut, peut-être, s'expliquer par le fait que les instillations se faisaient en un point et qu'il existait plusieurs niveaux liquides, donc plusieurs cavités qui ne communiquaient pas obligatoirement entre elles.

Le traitement médical a obtenu dans ces observations:
- une amélioration de l'état général,
- peu de modifications sur le plan radiologique,
- une aggravation des signes sérologiques,

donc pas de guérison. Il faut souligner néanmoins son rôle capital puisqu'il a permis une intervention curatrice.

Pour Madame COU., observation n° III, les instillations locales n'étaient pas possibles du fait de la localisation des niveaux liquides dans deux cavités très antérieures juxta-médiastinale gauche et moyenne droite.

Les perfusions d'AMPHOTERICINE B, malgrè l'adjonction d'une ampoule de SOLUDECADRON par perfusion ont été moins bien tolérées. Toutefois, la dose totale administrée est de 1 200 mg sans que l'on ait obtenu de résultats remarquables sur les lésions aspergillaires, malgrè une amélioration notable de l'état général. L'on peut évidemment avancer l'objection classique de la mauvaise vascularisation des parois des cavités post-tuberculeuses.

Ce mode d'administration par perfusions d'AMPHOTERICINE B a permis d'obtenir la guérison complète pour une dose totale de 815 mg dans l'observation rapportée par SCHOEPFF, DROUHET, DESHAIS, BARON et PARROT. Notre conclusion sera différente de la leur: "il semble que la qualité particulièrement heureuse de la réponse à la thérapeutique antifongique soit due au caractère aigu de l'affection, les formes chroniques étant peu influencées par le médicament". Nous remarquons en effet une fois de plus que l'efficacité du traitement par AMPHOTERICINE B, qu'il s'agisse de formes chroniques ou de formes aiguës, semble très différente d'un malade à l'autre.

C O N C L U S I O N S

Les trois observations d'Aspergillose secondaire aiguë développée dans des cavités tuberculeuses détergées, ici rapportées, ont en commun une symptomatologie bien différente de celle des formes habituelles.

L'évolution aiguë fait toute l'originalité de ces formes. Alors que les malades étaient sous surveillance médicale régulière, et sans qu'aucun signe ne le laisse prévoir, apparaissent brutalement:

- une atteinte profonde de l'état général,
- une fièvre élevée,
- une hyperleucocytose parfois considérable,
- une expectoration purulente importante,
- et, dans un délai plus ou moins rapide, des niveaux liquides dans les cavités détergées qui prennent ainsi l'aspect radiologique d'abcès du poumon.

Parmi les trois observations relevées dans la littérature, l'une présente tous ces caractères particuliers, cliniques et radiologiques; dans les deux autres, l'examen radiologique ne révèle pas de niveau liquide mais un simple épaississement des parois cavitaires.

On constate, à l'examen direct et à la culture, l'envahissement par Aspergillus Fumigatus des produits d'expectoration et de ponction transpariétale des cavités sièges de niveaux liquides.

Les résultats des cultures sérologiques entreprises simultanément ne reviennent que plusieurs semaines plus tard et ne sont pas

toujours concluants au premier examen: une fois négatif et deux fois trop faiblement positifs. Ils ne permettent donc pas un diagnostic précoce dans ces formes à évolution aiguë.

Le traitement par AMPHOTERICINE B, bien toléré dans l'ensemble, qu'il soit administré par voie intraveineuse ou par voie transpariétale, n'a pas donné, dans les trois observations ici rapportées, la guérison mais une amélioration considérable de l'état clinique des malades, amélioration d'un grand intérêt puisque, par deux fois, elle a permis l'intervention chirurgicale curatrice. Dans l'une des observations relevées dans la littérature, les perfusions d'AMPHOTERICINE B ont obtenu la guérison complète.

On peut remarquer enfin que dans les trois observations rapportées et dans une de celles relevées dans la littérature, le traitement antituberculeux, associant ETHAMBUTOL et RIFAMPICINE ou INH et RIFAMPICINE, était encore poursuivi ou interrompu depuis très peu de temps (deux mois environ) lorsque se déclara la surinfection. Faut-il voir dans la précocité de la surinfection aspergillaire un dernier caractère original?

Ce travail, ne portant que sur un petit nombre d'observations, permet seulement d'attirer l'attention sur ces formes graves et d'évolution rapide et, peut-être, de rappeler l'intérêt de l'examen direct et des cultures sur milieu de Sabouraud et de Czapeck, des produits de l'expectoration et surtout, lorsque cela est possible, des produits de ponction transpariétale, pour le diagnostic de ces formes.

B I B L I O G R A P H I E

BARIETY, POULET et MONOD: Aspergillome aigu purement pulmonaire à forme de cancer bronchique.
Bulletin et Mémoires Soc. Méd. Paris, Séance du 12-4-57.

BASTIN R. et SICARD D.: Septicémies et endocardites à levures et à Aspergillus.
Revue du Praticien, 1er Juillet 1968.

BATTESTI R.: Aspergilloses plumonaires et pleurales. Diagnostic mycologique.
Bulletin de la Société Médicale d'Hauteville 1972 p.61.

BIGUET, HAVEY et TRAN VAN KY: Les possibilités d'application aux champignons pathogènes de la méthode d'Ouchterlony et de l'immuno-électrophorèse.
Mykosan 1959-2-115

BIGUET, TRAN VAN KY et CAPRON: Analyse immuno-électrophorétique d'extraits cellulaires et de milieux de culture d'Aspergillus Fumigatus par des immun-sérums expérimentaux et les sérums de malades atteints d'aspergillomes broncho-pulmonaires.
Annales Institut Pasteur 1964-1061-72.

BIGUET, TRAN VAN KY, ADRIEN et FRUIT: Analyse immuno-électrophorétique des fractions antigéniques solubles d'Aspergillus Fumigatus. Ordre d'apparition des anticorps expérimentaux de lapins. Comparaison de ces derniers avec des anticorps humains.
Compte-rendu de l'Académie des Sciences 1962-264-3768.

BROUET G., LIOT F., DEMANGE J. et NEVOT P.: Traitement local de l'Aspergillose pulmonaire par injection transpariétale d'AMPHOTERICINE B. Journal Français de Med. et Chir. Thoracique 1964 p. 789-798.

CHEBAT J. et DENIS J.: Incidence de l'Aspergillose broncho-pulmonaire sur la maladie asthmatique. Discussion à propos de 2 observations. Revue Française d'Allergologie 1971, 11, 117-122.

DESBORDES J. et DUCROCQ A.: Les aspergilloses broncho-pulmonaires. Gazette Médicale de France 1968, 29, 5755-5766.

DESPEIGNES J.: Aspergilloses pulmonaires et pleurales. Diagnostic immunologique.
Bulletin de la Société Médicale d'Hauteville 1972 p. 63.

DROUHET E.: Action de l'AMPHOTERICINE B dans les mycoses profondes (étude mycologique, clinique et thérapeutique de quinze observations).

DUROUX: Lyse spontanée d'un aspergillome pulmonaire
Journal Français de Méd. et Chir. Thoracique 1965, 5, 557.

FOURCHON et LANCESTRE: Aspergillome intra-pleural.
Journal Français de Méd. et Chir. Thoracique 1964, 6, 679.

GENTILINI et GAXOTTE: Aspergillose.
Encyclopédie Médico-chirurgicale 8122 A10 Septembre 1970.

GERNEZ-RIEUX et VOISIN: Problèmes actuels de l'Aspergillose respiratoire.
Bulletin Soc. Méd. Hôp. Paris 1968, 9, 773.

GERNEZ-RIEUX et VOISIN: Les infiltrats pulmonaires labiles avec éosinophilie sanguine. Considérations étiologiques.
Actua. Vol.1 Fev. 1969.

GERNEZ-RIEUX, VOISIN, AERTS, WATTEL et GOSSELIN, avec la collaboration de ANDRIEU, PETITPREZ et TRAN VAN KY: Aspergillose expérimentale du cobaye. Etude dynamique du rôle des macrophages alvéolaires dans la défenses des voies respiratoires après inhalation massive de spores d'Aspergillus Fumigatus.
Revue de Tuberculose et de Pneumologie 1967, 6, 705.

GERNEZ-RIEUX, VOISIN, WATTEL et WALLAERT: L'Aspergillose broncho-pulmonaire, maladie d'actualité.
Gazette des Hôpitaux 1968, 16, 582-587.

HOPFNER, REMY, ADNET, PLUOT et CAULET: Aspergillose broncho-pulmonaire associée à un cancer bronchique (étude anatomo-pathologique de trois observations).
Année Médicale de Reims 1970, 7, 317-324.

IKEMOTO, K. WATANABE and T. MORI: Pulmonary Aspergilloma.
Sabouraudia 1971, 9, 30-35.

IRANI, DOLOVICH et NEWHOUSE: Broncho-pulmonary and pleural Aspergillosis.
Am. Rev. Resp. Dis. 1971, 103, 4, 552.

KIEN TRUONG: Intérêt de l'immuno-fluorescence.
Bulletin de la Société Médicale de Hauteville 1972 p. 57.

LATREILLE et DESCOURS: Difficultés du traitement chirurgical des aspergilloses pulmonaires.
Bulletin de la Société Médicale d'Hauteville 1972 p. 69.

LEGRAND M.: L'Aspergillose respiratoire.
Panorama Médical 1970 n° 18.

LEGRAND M. et RUFFINO J.: Formes rares de l'Aspergillose pulmonaire et diagnostic des affections aspergillaires.
Médecin Interne Vol.3. 1968 p. 219-225.

LUIZY J.: Les Aspergilloses pulmonaires.
Mémoires originaux 1964.

MARTIN-LALANDE, CARRAUT, DJEBBAR et JAUBERTIE: Aspergillose et suppuration pyogène suraiguë intra-cavitaire après dégénérescence et mort aspergillaire in situ.
Journal Français de Méd. et Chir. Thoracique 1965, 5, 588.

MIGUERES, PACZUSZYNSKI et ESTEVE: Aspergillome pulmonaire traité par injections transpariétales d'AMPHOTERICINE B.
Journal Français de Méd. et Chir. Thoracique 1965, 1, 59.

MOLINA, CHEMINAT, BRUN et CONDAT: L'Aspergillose broncho-pulmonaire, ou maladie de Hinson.
Journal Français de Méd. et Chir. Thoracique 1970, 7, 795.

O. MONOD: Notre expérience du traitement chirurgical des aspergillomes pleuro-pulmonaires.
Revue de Tuberculose et de Pneumologie 1971, 5, p. 449.

PESLE, O. MONOD, RENAULT, LE HEGARAT, SEGRETAIN, LE TACON et VOISIN: La surinfection aspergillaire chez les tuberculeux pulmonaires traités. Eléments du diagnostic pneumologique.
Revue de Tuberculose et de Pneumologie 1965, 7-8, 711.

POULET J.: Le traitement des mycoses pulmonaires .
Les Cahiers du Collége de Médecine des Hôpitaux de Paris n°10 15.9.63.

POULET J.: Diagnostic des Aspergilloses bronchiques et pulmonaires.
G. M. de France 1964, 3217-3232.

RAMIREZ: Pulmonary aspergilloma: endobronchial treatment.
New Engl. J. Méd. 1964, 271, 1281.

RENAULT: La surinfection aspergillaire chez les tuberculeux pulmonaires

traités.
Symposium relaté dans la Revue de Tuberculose et de Pneumologie 1965, 7-8, 699-720.

RENAULT, LUIZY, SEGRETAIN et TOBE: Problèmes thérapeutiques.
Revue de Tuberculose et de Pneumologie 1965, 7-8, 717.

ROEGEL E. et KOEHL C.: Aspect actuel de l'Aspergillose pleuro-pulmonaire.
Médecine et Hygiène 1968, n°849, p.144.

SCHOEPFF, DROUHET, DESHAIS, BARON et PARROT: Surinfection aspergillaire aiguë d'un poumon détruit par une tuberculose ancienne. Traitement par AMPHOTERICINE B.
Journal Français de Méd. et de Chir. Thoracique 1971, 4, 459.

TACQUET, VOISIN, FOISSAC-GEGOUX, WATTEL, LELIEVRE et WATTRE: Le traitement de l'Aspergillose broncho-pulmonaire et pleurale.
Les Cahiers du Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris 1966, 7, 320-324.

TOURAINE, J.-P. BERNARD et J. CORNILLON: A propos du polymorphisme clinique et évolutif des aspergilloses du poumon.
Bulletin de la Société Médicale d'Hauteville 1972 p.65.

VOISIN, SEGRETAIN, RENAULT et DROUHET: Technique du diagnostic mycologique de l'infection aspergillaire.
Revue de Tuberculose et de Pneumologie 1965, 7-8, 705.

VOISIN, SERGEANT, MACQUET, WALLAERT, WATTEL et SALOMON: L'Aspergillose pleurale. Aspects étiologiques, anatomocliniques et thérapeutiques. A propos de quinze observations.
Mémoires Originaux. Revue de la Tuberculose 1969 p. 477-486.

WARREN et B.ROSE: Hypersensibility broncho-pulmonary Aspergillosis.
Dis. Chest. 1969, 5, 415.

WOEHRLE, GUERIN et J.-C. KALB: Traitement médical de l'Aspergillose. Bulletin de la Société Médicale d'Hauteville 1972 p.77.

YOUNG, VOGEL and DE VITA: Aspergillus Lobar Pneumonia. JAMA 1969 May 19.

ZELLNER, SELBY and LOUGHRIN: Aspergillosis. An unusual presentation. An. Rev. Resp. Dis. 1969, 2, 217.

VU LE PRESIDENT DE THESE

B. KREIS

VU LE DOYEN

F. DELBARRE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR DE L'ACADEMIE DE PARIS

R. MALLET